

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 20620120153460

UDC_____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

肾源性系统纤维化的化学初探—磷酸、亚磷酸
取代氨基多羧酸钆的产物表征与结构分析

Preliminary chemical investigation of NSF—Characterization
and structure analyses of the substituted products of phosphate
and phosphite with gadolinium aminopolycarboxylates

高 崧

指导教师姓名: 周朝晖 教授

专 业 名 称: 工 业 催 化

论文提交日期: 2015 年 05 月

论文答辩时间: 2015 年 06 月

学位授予日期: 2015 年 09 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2015 年 06 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下, 独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果, 均在文中以适当方式明确标明, 并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外, 该学位论文为(周朝晖 教授) 课题(组)的研究成果, 获得(周朝晖 教授) 课题(组)经费或实验室的资助, 在(周朝晖 教授) 实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称, 未有此项声明内容的, 可以不作特别声明。)

声明人 (高松):

2015 年 06 月 15 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 2018 年 06 月 30 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（  ）：

2015 年 06 月 15 日

厦门大学博硕士论文摘要库

目录.....	I
Table of contents	V
文中使用的缩写和代码.....	IX
摘 要.....	XI
Abstract	XIII
第一章 绪论	1
1.1 核磁共振成像技术	1
1.2 核磁共振成像造影剂	3
1.2.1 造影剂的分类.....	3
1.2.2 钆基造影剂的结构特征和基本原理.....	4
1.2.3 钆基造影剂的稳定性和毒副作用的研究现状.....	7
1.3 钆基造影剂与肾源性系统纤维化	10
1.4 论文的选题背景与研究内容	13
第二章 实验方法和条件	15
2.1 实验方法	15
2.2 实验试剂和仪器	15
2.2.1 实验试剂.....	15
2.2.2 表征方法.....	15
2.3 X-射线单晶结构分析	16
2.4 各种有机配体的结构、性质与用途	16
2.4.1 二乙三胺五乙酸.....	16
2.4.2 乙二胺四乙酸.....	17
2.4.3 柠檬酸.....	18
2.5 各种磷酸类无机盐的分子式、性质与用途	19
2.5.1 亚磷酸.....	19

2.5.2 磷酸氢二钾.....	19
2.5.3 焦磷酸钾.....	19
2.5.4 焦磷酸钠.....	20
第三章 磷酸、亚磷酸取代的二乙三胺五乙酸钆、镧的合成、表征及分析.....	21
3.1 二乙三胺五乙酸钆、镧配合物的合成与表征.....	21
3.1.1 二乙三胺五乙酸钆、镧配合物的合成与表征.....	21
3.1.2 亚磷酸或磷酸取代的二乙三胺五乙酸钆、镧配合物的合成与表征.....	23
3.1.3 亚磷酸或磷酸取代的二乙三胺五乙酸钆、镧配合物的谱学分析，热分析和结构分析.....	24
本章小结	52
第四章 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸钆和其它稀土的合成、表征及分析.....	53
4.1 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸钆的合成、表征及分析.....	53
4.1.1 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸钆的合成与表征.....	53
4.1.2 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸钆配合物的光谱分析.....	55
4.1.3 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸钆配合物的热分析.....	57
4.1.4 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸钆配合物的结构分析.....	59
4.2 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸镧、铈、镨、钕、钐、铒配合物的合成、表征及分析	68
4.2.1 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸镧、铈、镨、钕、钐、铒配合物的合成与表征.....	68
4.2.2 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸镧、铈、镨、钕、钐、铒配合物的谱学分析	73
4.2.3 亚磷酸取代的乙二胺四乙酸镧、铈、镨、钕、钐、铒配合物的结构分析	83

本章小结	101
第五章 柠檬酸二次取代乙二胺四乙酸-亚磷酸钆混配物的研究及产物表征与分析	103
5.1 柠檬酸取代的乙二胺四乙酸钆配合物的合成、表征及分析.....	103
5.1.1 柠檬酸取代的乙二胺四乙酸钆配合物的合成、表征.....	103
5.1.2 柠檬酸取代的乙二胺四乙酸钆配合物的光谱分析, 热分析, 结构分析及合成讨论.....	104
本章小结	112
第六章 焦磷酸钆的直接合成与间接取代合成研究及产物的表征与分析.....	113
6.1 焦磷酸钆、钆与铈的直接合成或间接合成与产物的表征.....	113
6.1.1 焦磷酸钆、钆与铈的直接合成和产物表征.....	113
6.1.2 焦磷酸钆、铈的间接取代合成和产物表征.....	114
6.2 焦磷酸钆、钆与铈的光谱分析, 热分析, 结构分析和合成讨论.....	114
6.2.1 焦磷酸钆、钆与铈的光谱分析.....	114
6.2.2 焦磷酸钆、钆与铈的热分析.....	116
6.2.3 焦磷酸钆与焦磷酸钆、铈的结构分析.....	118
6.2.4 焦磷酸钆的合成讨论.....	124
本章小结	125
第七章 结果与讨论	127
7.1 红外光谱和核磁共振谱的研究.....	127
7.1.1 红外光谱.....	127
7.1.2 核磁共振谱(NMR).....	128
7.2 配合物的键长比较和讨论.....	128

7.3 本文主要研究成果	130
附录 1	133
附录 2	151
参考文献	153
致 谢	165

Table of contents

Table of Contents (Chinese)	I
Table of Contents (English)	V
Abbreviation	IX
Abstract (Chinese)	XI
Abstract (English)	XIII

Chapter One: Introduction 1

1.1 Magnetic Resonance Imaging..... 1

1.2 Contrast agents in MRI 3

1.2.1 The classification of contrast agents 3

1.2.2 The structure and principle of contrast agents 4

1.2.3 The stability, toxic and side effects of gadolinium based contrast agents ... 7

1.3 Gadolinium based contrast agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis 10

1.4 The background and the main research contents in this thesis 13

Chapter Two: Experimental Section 15

2.1 Experimental method 15

2.2 Experimental reagents and equipments 15

2.2.1 Experimental reagents..... 15

2.2.2 Characterization methods 15

2.3 X-ray single crystal analysis 16

2.4 Structures, properties and applications of the organic ligands..... 16

2.4.1 Diethylenetriaminepentaacetic acid..... 16

2.4.2 Ethylenediaminetetraacetic acid 17

2.4.3 Citric acid..... 18

2.5 Structures, properties and applications of the inorganic ligands 19

2.5.1 Phosphorous acid 19

2.5.2 Monopotassium phosphate.....	19
2.5.3 Potassium pyrophosphate.....	19
2.5.4 Sodium pyrophosphate.....	20

Chapter Three: Synthesis, structural characterization and analysis of phosphate or phosphite substituted gadolinium and lanthanum diethylenetriaminepentacetate complexes

3.1 Synthesis, structural characterization and analysis of gadolinium and lanthanum diethylenetriaminepentacetate complexes	21
3.1.1 Synthesis, structural characterization and analysis of gadolinium and lanthanum diethylenetriaminepentacetate complexes	21
3.1.2 Synthesis, structural characterization and analysis of phosphate or phosphite substituted gadolinium and lanthanum diethylenetriaminepentacetate complexes	23
3.1.3 Spectral, thermal and structural analysis of phosphate or phosphite substituted gadolinium and lanthanum diethylenetriaminepentacetate complexes	24
Conclusions	52

Chapter Four: Synthesis, structural characterization and analysis of phosphite substituted lanthanide ethylenediaminetetraacetate

complexes	53
4.1 Synthesis, structural characterization and analysis of phosphite substituted gadolinium ethylenediaminetetraacetate complexes	53
4.1.1 Synthesis, structural characterization and analysis of phosphite substituted gadolinium ethylenediaminetetraacetate complexes	53
4.1.2 Spectral analysis of phosphite substituted gadolinium ethylenediaminetetraacetate complexes.....	55
4.1.3 Thermal analysis of phosphite substituted gadolinium	

ethylenediaminetetraacetate complexes.....	57
4.1.4 Structural analysis of phosphite substituted gadolinium ethylenediaminetetraacetate complexes.....	59
4.2 Synthesis, structural characterization and analysis of phosphite substituted La, Ce, Pr, Nd, Sm and Er ethylenediaminetetraacetate complexes.....	68
4.2.1 Synthesis, structural characterization of phosphite substituted La, Ce, Pr, Nd, Sm and Er ethylenediaminetetraacetate complexes.....	68
4.2.2 Spectral analysis of phosphite substituted La, Ce, Pr, Nd, Sm and Er ethylenediaminetetraacetate complexes.....	73
4.2.3 Structural analysis of phosphite substituted La, Ce, Pr, Nd, Sm and Er ethylenediaminetetraacetate complexes.....	83
Conclusions	101
 Chapter Five: The research of secondary substitution of citrate with phosphite-gadolinium ethylenediaminetetraacetate and characterization and analysis of the products	 103
5.1 Synthesis, structural characterization and analysis of citrate substituted gadolinium ethylenediaminetetraacetate complexes	103
5.1.1 Synthesis and characterization of citrate substituted gadolinium ethylenediaminetetraacetate complexes.....	103
5.1.2 Spectral, thermal and structural analysis and synthetic discussion of citrate substituted gadolinium ethylenediaminetetraacetate complexes	104
Conclusions	112
 Chapter Six: The research of direct and indirect synthesis of gadolinium pyrophosphate and the characterization and analysis of the products	 113

6.1 Synthesis and characterization of direct and indirect synthetic products of Gd, Sm and Eu pyrophosphate	113
6.1.1 Synthesis and characterization of direct synthetic products of Gd, Sm and Eu pyrophosphate.....	113
6.1.2 Synthesis and characterization of indirect synthetic products of Gd and Eu pyrophosphate	114
6.2 Spectral, thermal and structural analysis and synthetic discussion of Gd, Sm and Eu pyrophosphate.....	114
6.2.1 Spectral analysis of Gd, Sm and Eu pyrophosphate	114
6.2.2 Thermal analysis of Gd, Sm and Eu pyrophosphate.....	116
6.2.3 Structural analysis of Gd, Sm and Eu pyrophosphate.....	118
6.2.4 Synthetic discussion of Gd, Sm and Eu pyrophosphate	124
Conclusions	125
 Chapter Seven: Results and discussion	127
7.1 IR and NMR spectra analysis	127
7.1.1 IR spectra analysis	127
7.1.2 NMR spectra analysis	128
7.2 Discussion of bond distance	128
7.3 The main research results of this thesis	130
Appendix 1	133
Appendix 2.....	151
References.....	153
Acknowledgements.....	165

文中使用的缩写和代码

化合物	缩写	代码
二乙三胺五乙酸	H ₅ DTPA	
乙二胺四乙酸	H ₄ EDTA	
柠檬酸	H ₄ cit	
磷酸	H ₃ PO ₄	
亚磷酸	H ₃ PO ₃	
焦磷酸	H ₄ P ₂ O ₇	
核磁共振成像	MRI	
肾源性系统纤维化	NSF	
K ₂ [Gd(DTPA)(H ₂ O)] · 6H ₂ O		1
KNa[Gd(DTPA)(H ₂ O)] · 5H ₂ O		2
K ₄ [La ₂ (DTPA) ₂ (H ₂ O)] · 8H ₂ O		3
KNa[La(DTPA)] · NaCl · 10H ₂ O		4
K ₆ [Gd ₂ (DTPA) ₂ (HPO ₃)] · 7H ₂ O		5
K ₆ [La ₂ (DTPA) ₂ (HPO ₃)] · 7H ₂ O		6
K ₂ Na ₄ [Gd ₂ (DTPA) ₂ (HPO ₃)] · NaCl · 6H ₂ O		7
K ₆ [La(DTPA)(HPO ₄)] · 10H ₂ O		8
K _{3n} [Gd(edta)(HPO ₃)] · 7nH ₂ O		9
K ₂ Na ₄ [Gd(edta)(HPO ₃)] ₂ · 8H ₂ O		10
Na ₆ [Gd(edta)(HPO ₃)] ₂ · 8H ₂ O		11
Na ₆ [Gd ₂ (EDTA) ₂ (HPO ₃) ₂] · 2.5NaCl · 21H ₂ O		12
K ₆ [La(EDTA)(HPO ₃)] ₂ · 7H ₂ O		13
K ₇ [La ₃ (EDTA) ₃ (HPO ₃) ₂] · 11H ₂ O		14
K ₃ Na ₂ [La(EDTA)(HPO ₃) ₂] · 5H ₂ O		15
K ₂ Na ₃ [La(EDTA)(HPO ₃) ₂] · 8H ₂ O		16
Na ₁₂ [La(EDTA)(HPO ₃) ₄] · 4NaCl · 12H ₂ O		17
K ₆ [Ce(EDTA)(HPO ₃)] ₂ · 7H ₂ O		18
K ₄ Na[Ce(EDTA)(HPO ₃) ₂] · 8H ₂ O		19
K ₄ Na[Pr(EDTA)(HPO ₃) ₂] · 8H ₂ O		20
Na ₆ [Pr(EDTA)(HPO ₃) ₂] · 10H ₂ O		21
K ₇ [Nd ₃ (EDTA) ₃ (HPO ₃) ₂] · 12H ₂ O		22

$K_5Na[Nd(EDTA)(HPO_3)]_2 \cdot 10H_2O$	23
$K_2Na_3[Nd(EDTA)(HPO_3)_2] \cdot 6H_2O$	24
$Na_6[Nd(EDTA)(HPO_3)]_2 \cdot 10H_2O$	25
$K_{3n}[Sm(EDTA)(HPO_3)]_n \cdot 7nH_2O$	26
$K_{3n}[Er(EDTA)(HPO_3)]_n \cdot 7nH_2O$	27
$K_4[Gd(EDTA)(Hcit)] \cdot 7H_2O$	28
$K_3Na[Gd(EDTA)(Hcit)] \cdot 7H_2O$	29
$K[Gd_2(HP_2O_7)(P_2O_7)(H_2O)_4] \cdot H_2O$	30
$K[Sm_2(HP_2O_7)(P_2O_7)(H_2O)_4] \cdot H_2O$	31
$K[Eu_2(HP_2O_7)(P_2O_7)(H_2O)_4] \cdot H_2O$	32
$Na_5[Gd(P_2O_7)_2] \cdot 4H_2O$	33
$Na_5[Eu(P_2O_7)_2] \cdot 4H_2O$	34

摘 要

以钆离子为中心的多氨多羧酸螯合物由于其独特的电子结构和磁学性能被广泛应用于核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)中作为造影剂。自 1984 年首次应用造影剂二乙三胺五乙酸钆 (Gd-DTPA) 进行脑肿瘤的增强显像研究以来, 人们对钆基造影剂进行大量的研发和临床研究。通常, 钆基造影剂都具有很高的热力学稳定性和动力学惰性以保证安全, 然而研究表明, 对于一些肾功能障碍的患者, 钆基造影剂注射入体内后可能会与体内的可溶性无机磷酸盐、金属离子和其它成分发生复杂的反应最终生成磷酸钆复合生物微粒, 进而引起一种危险的疾病: 肾源性系统纤维化。因此, 对于钆基螯合物造影剂与磷酸类无机小分子的反应研究就显得非常重要, 有助于深度了解钆基造影剂的安全性并对新型钆基造影剂的开发有指导性意义。

本论文主要研究了钆基二乙撑三胺五乙酸和钆基乙二胺四乙酸螯合物被磷酸、亚磷酸、焦磷酸或柠檬酸取代的产物, 同时研究了部分其他稀土螯合物 ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Er}$) 与磷酸, 亚磷酸, 焦磷酸等的反应结果, 合成了一系列部分取代或完全取代的钆或其它稀土金属络合物。本文主要研究结果总结如下:

1. 以二乙三胺五乙酸为配体与氯化钆和氯化镧在中性条件下反应得到四个配合物。在此基础上, 亚磷酸或磷酸取代这些配合物中的配位水得到一系列取代产物。之后对这些配合物进行了系统的表征, 并全部测得其晶体结构。通过结构分析和键长比较得到如下结论: 首先, 离子化的造影剂 Gd-DTPA 上的配位水能够被周围环境中过量的磷酸类无机小分子所取代。其次, 取代之后生成的配合物中 DTPA 对于中心 Gd^{3+} 的螯合作用会有所减弱。

2. 三水合乙二胺四乙酸钆可以看做线型氨基多羧酸钆类配合物的代表, 在中性溶液中与亚磷酸钾反应得到四种亚磷酸根取代的乙二胺四乙酸钆混配物, 在类似的条件下还得到不同结构的其它稀土 (镧、铈、镨、钕、钐、铕) 的亚磷酸-乙二胺四乙酸配合物。在这一系列配合物中, 亚磷酸根取代了反应物中的配位水分子, 得到的配合物包括单核、双核、三核、四核及聚合的不同构型。镧配合物的溶液 ^{13}C 核磁数据表明, 在溶液中不同构型的配合物都是以解离的形式存在的。

3. 以乙二胺四乙酸-亚磷酸钆配合物作为反应原料, 与柠檬酸在一定条件下反应得到两个柠檬酸二次取代的乙二胺四乙酸-柠檬酸钆单核混配物配合物。通过结构分

析和键长比较证明生成的乙二胺四乙酸-柠檬酸钆配合物的结构更稳定, 也说明柠檬酸或许能够对磷酸类小分子进攻乙二胺四乙酸钆配合物起到一定的抑制作用。

4. 通过钆离子与焦磷酸直接合成得到了一种焦磷酸钆化合物, 然后又通过焦磷酸取代三水合乙二胺四乙酸钆合成了一种取代的焦磷酸钆化合物, 并合成钐和铈的同构物。结构分析表明焦磷酸钆中钆离子存在六配位、七配位和八配位三种情况, 后一种焦磷酸钆是由焦磷酸钠取代乙二胺四乙酸钆中全部的配位水和整个配体得到, 含有两倍的焦磷酸根。与肾源性系统纤维化中磷酸钆的形成过程有一定的相似之处。

关键词: 钆基造影剂; 肾源性系统纤维化; 二乙三胺五乙酸; 乙二胺四乙酸; 磷酸; 亚磷酸

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.